UNIVERSITÉ DE LAUSANNE – FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE INFANTILE UNIVERSITAIRE

Directeur: Professeur E. Gautier

L'intolérance aux protéines du lait de vache chez l'enfant

Revue de 30 cas

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

GUY DÉLÈZE

Médecin diplômé de la Confédération suisse
Originaire de Nendaz (Valais)

Lausanne 1975

Schwabe & Co · Bâle
1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546809_0063

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE – FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE INFANTILE UNIVERSITAIRE

Directeur: Professeur E. Gautier

L'intolérance aux protéines du lait de vache chez l'enfant

Revue de 30 cas

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

GUY DÉLÈZE

Médecin diplômé de la Confédération suisse
Originaire de Nendaz (Valais)

Lausanne 1975

Schwabe & Co · Bâle
1975

Le Conseil de la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs E. Gautier et L.S. Prod'hom et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée:

«L'intolérance aux protéines du lait de vache chez l'enfant», revue de 30 cas,

présentée par Monsieur Guy Délèze, médecin diplômé de la Confédération suisse, pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 9 mai 1975

Le Doyen:

Professeur G. Candardjis

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tirage à part du «Helvetica Paediatrica Acta»
Vol. 30, 1975, Fasc. 2, p. 135–149.

Résumé

Etude clinique rétrospective de 30 cas d'intolérance aux protéines du lait de vache et catamnèse à long terme de 22 malades. Le début de l'affection est le plus souvent précoce (1er semestre de vie), après une exposition courte aux protéines du lait de vache. Un début plus tardif est possible, notamment après une infection intestinale qui semble favoriser la sensibilisation. La symptomatologie digestive prédomine, mais est souvent associée à des troubles respiratoires, cutanés et généraux (notamment fièvre prolongée inexpliquée). Dans près de la moitié des cas, les examens peuvent révéler des signes d'une entéropathie exsudative ou d'une malabsorption généralisée avec lésions plus ou moins importantes de la muqueuse jéjunale. L'observation clinique et les investigations permettent de différencier plusieurs types évolutifs de cette affection: aigu anaphylactique, chronique bénin (colite), chronique grave avec dénutrition et malabsorption intestinale, cette dernière forme posant parfois un difficile problème de diagnostic différentiel avec la maladie coeliaque. Quelle que soit la forme, l'affection est le plus souvent transitoire, disparaissant entre 2 et 2½ ans, mais elle peut aussi persister beaucoup plus longtemps. Le pronostic à long terme, quant à la croissance, le devenir digestif et allergique des enfants étudiés est favorable.

Zusammenfassung

Retrospektive Studie über 30 Fälle von Kuhmilcheiweissintoleranz mit Langzeitkatamnese bei 22 Patienten. Der Beginn der Erkrankung erfolgt meistens im ersten Lebenshalbjahr, nach einer kurzen Kuhmilchexposition. Ein

späterer Beginn ist möglich, insbesondere nach einer Darminfektion, welche die Sensibilisierung zu begünstigen scheint. Die Verdauungsstörungen stehen im Vordergrund, werden jedoch oft von einer respiratorischen, dermatologischen oder allgemeinen Symptomatik (insbesondere ungeklärtem anhaltendem Fieber) begleitet. In fast der Hälfte der Fälle können die entsprechenden Untersuchungen Zeichen einer exsudativen Enteropathie oder einer allgemeinen Malabsorption mit mehr oder weniger ausgeprägten Läsionen der Jejunumschleimhaut aufzeigen. Anhand der klinischen Beobachtungen und der Untersuchungen kann man mehrere Verlaufsformen unterscheiden: akut anaphylaktisch, chronisch gutartig (Kolitis), chronisch und schwer mit Dystrophie und Malabsorption. Die letztgenannte Form ist manchmal differentialdiagnostisch schwer von der Zöliakie zu unterscheiden. Welche Form auch immer das Leiden annimmt, es ist meistens vorübergehend und verschwindet im Alter von 2–2½ Jahren, kann aber auch länger andauern. Die Langzeitprognose inbezug auf Wachstum, Verdauungsfunktion und allergische Diathese ist günstig.

Summary

Retrospective clinical study of 30 cases of cow's milk protein intolerance with a long term follow-up (3–14½ years) in 22 cases. The onset of the disease is usually in the first 6 months, following a short exposure to cow's milk proteins. A later onset is also possible, particularly following an intestinal infection which seems to favor the sensibilisation. Usually the digestive disturbances predominate and are often associated with respiratory, cutaneous and other general problems (especially unexplained prolonged fever). In about half the cases, laboratory studies reveal signs of exsudative enteropathy or generalized malabsorption with lesions of varying severity of the jejunal mucosa. Clinical observation and investigation allows us to divide the patients into three groups according to different manifestations: 1. acute anaphylactic, 2. chronic and benign (colitis), 3. chronic and severe, with accompanying malnutrition and intestinal malabsorption. This last category leads occasionally to diagnostic difficulties in distinguishing it from coeliac disease. Whatever manifestations encountered, the disease is usually transitory, and disappears between the age of 2 and 2½ years, but can also persist for a much longer time. The long-term follow-up study showed complete catch-up growth, absence of further gastro-intestinal problems, and a low incidence of other allergic diseases (18%).

Suspectée dès le début du siècle, la responsabilité du lait de vache dans la genèse de différents troubles du jeune nourrisson alimenté artificiellement est maintenant connue depuis de nombreuses années. Des tableux cliniques très variés ont été attribués à une intolérance ou «allergie» au lait de vache [4, 9, 10, 23, 30, 49, 59]. La fréquence de cette affection, surestimée par certains [10], est

d'environ 0,5% d'après une étude prospective basée sur des critères diagnostiques stricts [18].

Parmi les différentes protéines du lait de vache (plus de 20), la fraction la plus souvent rendue responsable est la β-lactoglobuline [2, 13, 14, 49], parfois la lactalbumine [23] et la caséine [24]. En fait, souvent le même malade est sensible à plusieurs fractions protidiques en même temps [24].

L'étiopathogénie de la maladie n'est pas ecnore totalement éclaircie. Plusieurs types de réaction immunologique peuvent jouer un rôle et le mécanisme varie selon les formes cliniques [6, 16, 20, 21, 34, 35, 43]. Différents tests destinés à démontrer les mécanismes en cause ont été proposés [18, 19, 20, 25, 29, 34, 35, 43, 52]. Leurs résultats sont toutefois inconstants et leur application pour le diagnostic est limitée.

Notre étude, essentiellement clinique, porte sur 30 cas d'intolérance démontrée aux protéines du lait de vache ainsi que sur leur *catamnèse*. La littérature, en effet, ne comprend pas d'étude systématique du devenir des malades souffrant de cette affection: il est généralement admis qu'il s'agit d'une maladie transitoire, parfois de durée très brève [54] ou qui guérit vers 1–2 ans [1, 14, 17, 28, 57] et que ces enfants deviennent très souvent plus tard des «allergiques» [14, 28].

Patients

30 patients, observés entre octobre 1958 et août 1973 dans le Service de pédiatrie de l'Hôpital cantonal universitaire de Lausanne, et dont la sélection est basée sur des critères diagnostiques rigoureux, exclusivement cliniques, à savoir la disparition totale des symptômes lors de la suppression et leur réapparition lors de la réexposition aux protéines du lait de vache (test de provocation) [24, 51]. En plus, dans tous les cas, des investigations initiales appropriées et l'évolution ont permis d'exclure d'autres étiologies possibles. De ces 30 malades, 27 ont été ou sont encore suivis régulièrement, 3 ont été perdus de vue. Chez 23 enfants, le recul est suffisant pour étudier la durée de l'intolérance: un essai prudent et progressif de réintroduction du lait de vache a été tenté tous les 3–6 mois, à partir de 8–16 mois d'âge. Dans les cas graves, ces essais ont été effectués en milieu hospitalier, dans les autres cas, ambulatoirement. L'essai n'était interrompu et remis alors à plus tard que si des symptômes nets d'intolérance apparaissaient. De plus, 22 enfants ont été revus par nous récemment (de mai 1973 à janvier 1974), ce qui nous a permis d'obtenir une catamnèse à long terme. Le délai entre le diagnostic et ce dernier contrôle varie entre 3 et 14½ ans, chez des enfants âgés de 3–15 ans.

Méthodes

Les examens de laboratoire ont, pour la plupart, été exécutés au laboratoire du Service de pédiatrie et au Laboratoire central de l'Hôpital cantonal de Lausanne (Directeur: Dr J. Frei).

Les valeurs normales retenues pour ce travail sont les suivantes: taux d'hémoglobine d'après Piomelli [47]; fer sérique 70 µg% et plus de 2 à 6 mois et 80 µg% et plus après 6 mois; saturation de la transferrine supérieure à 16%; éosinophiles 0–5% des leucocytes ou 30–700/mm³ [42]; protides totaux 5,8 g% et plus; temps de prothrombine selon Quick 75% et plus.

Examen des selles: poids inférieur à 1% du poids corporel, corps réducteurs par la méthode du Clinitest [33]; pour le dosage des graisses et acides fécaux, méthode des bilans de 5–7 jours entre 2 doses de rouge carmin: graisses selon van de Kamer [32] (norme moins de 3 g/jour), acides volatiles selon Friedmann et Weijers [22] (norme 90–500 mg/jour), acide lactique selon Baker et Summerson [48] (norme 0–22 mg/jour).

Surcharge au lactose: administration à l'enfant à jeun de 50 g/m² de lactose dans une solution aqueuse à 15%, détermination de la glycémie capillaire (o-toluidine) après 0, 20, 40, 60, 90 et 120 min; dans les selles, pH et Clinitest avant et après la surcharge; norme: pas de signe d'intolérance et montée de la glycémie supérieure à 25 mg%.

Age osseux selon les tables de GREULICH et PYLE [26], épaisseur des corticales osseuses selon BONNARD [5].

Biopsies intestinales: prélèvements dans la 1e anse jéjunale (10–20 cm en aval de l'angle de Treitz) à l'aide de la capsule de Crosby (pore de 2 mm, modèle pédiatrique), après sédation au phénobarbital ou au diazépam. L'histologie a été réalisée par le Dr. C. BOZIC, à l'Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Lausanne. Dans ce travail, nous avons retenu une classification simplifiée des lésions, comparable à celle de KUITUNEN, VISAKORPI et coll. [38, 55]: 1. histologie normale, 2. lésions minimes, infiltrat inflammatoire de la tunica propria, 3. atrophie partielle des villosités avec inflammation, 4. atrophie (sub-)totale et inflammation massive. Sur chaque prélèvement, un dosage d'activités enzymatiques (lactase, maltase, saccharase, tréhalase, cellobiase, phosphatase alcaline) a été effectué au Laboratoire central de l'Hôpital cantonal selon la méthode de DAHLQVIST [11]. Le mucus a été examiné immédiatement quant à la présence de lamblia (négatif dans tous les cas).

Constatations et résultats

1. Données générales

Dans notre collectif, 14 patients sont de sexe féminin (47%) et 16 de sexe masculin (53%). D'autres auteurs ont observé, par contre, une prédominance du sexe masculin [9, 10, 28]. 22 malades ont été initialement hospitalisés. 8 patients ont toujours été suivis ambulatoirement.

2. Anamnèse familiale

Chez 14 malades (47%), l'anamnèse familiale révèle une ou plusieurs maladies allergiques: asthme, rhume des foins, atopie cutanée, urticaire. 3 de nos cas appartiennent à la même fratrie et dans 2 cas, il existe une intolérance probable aux protéines du lait de vache dans la parenté.

3. Anamnèse personnelle

a) *Age et mode de début.* Les troubles ont débuté, chez tous les malades, avant l'âge de 16 mois, et la grande majorité avant 4 mois: 22 cas (73%). Le début semble très rare et probablement exceptionnel chez l'enfant de plus de 10–12 mois. Le début est le plus souvent brusque (18 fois, soit 60%), mais pas rarement plus difficile à préciser, d'installation lente (12 fois, soit 40%).

b) *La durée d'exposition aux protéines du lait de vache* est très variable, de quelques jours à 9 mois. Dans 24 cas (80%) l'exposition dure moins de 2 mois et elle est très brève, de quelques jours à une semaine dans 11 cas (37%). Dans 2 de nos cas, les symptômes semblent déclenchés à la première exposition (7%) (obs. 1 et 24, voir Tab. 1). Ceci a déja été rapporté [41].

c) La *symptomatologie* est dominée par les *troubles digestifs* (Tab. 1 et 2). La diarrhée est constante (100% des cas), le plus souvent liquide (23 cas) et/ou glaireuse (12 cas), parfois aussi graisseuse (6 cas), rarement sanglante (1 cas). Dans 5 cas (17%), dont 3 à début tardif, la diarrhée initiale entre dans le cadre d'une entéro-colite aiguë infectieuse. Nous n'avons pas observé de colite aiguë grave ou d'hémorragie digestive massive telles qu'elles sont signalées dans la littérature [27, 28, 36]. Par la suite, les diarrhées tendent à devenir chroniques, fréquemment accompagnées de vomissements et d'anorexie tenace, entraînant alors une insuffisance de la prise pondérale ou même un amaigrissement. L'association de ces troubles à des *lésions cutanées* (eczéma, urticaire) et à des *manifestations respiratoires* de type bronchites asthmati-

No	Initiales	Symptômes					Inférieur au P3		Anémie	Hypo-protéi-némie	Stéato-rhée	Forme clinique			Contrôle tardif
		dig.	resp.	cut.	fièvre	choc	poids	taille				aigue	chronique bén.	chronique grave	
1	S.E.	+	−	+	−	+	−	−	−	−	?	+			oui
2	B.Y.	+	−	−	−	−	−	−	−	−	?		+		oui
3	RAM	+	+	−	+	−	+	−	+	−	+			+	oui
4	A.C.	+	+	+	+	−	+	−	−	−	+			+	oui
5	B.M.	+	+	−	+	−	−	−	+	−	?		+		oui
6	D.A.	+	+	−	−	−	+	+	−	+	?			+	oui
7	G.A.	+	+	+	+	−	+	−	−	+	+			+	oui
8	Z.P.	+	+	−	−	−	+	+	−	+	+			+	oui
9	D.A–C.	+	−	−	+	−	−	−	−	?	?		+		oui
10	G.M–T.	+	−	−	−	−	−	−	−	−	(+)		+		non
11	B.A.	+	+	+	−	−	−	−	−	−	?		+		oui
12	M.A.	+	−	−	−	−	+	−	−	−	−	+			oui
13	H.F.	+	−	−	−	−	−	−	−	−	?		+		oui
14	B.G.	+	−	−	−	+	+	+	+	−	+			+	oui
15	D.G.–A	+	−	−	−	−	+	−	−	−	+			+	oui
16	G.S.	+	−	−	−	−	−	−	−	−	?		+		non
17	P.M.	+	−	−	−	−	−	−	−	+	?		+		oui
18	S.V.	+	+	+	−	−	−	−	−	−	?		+		oui
19	M.M.	+	+	+	−	+	+	−	−	−	?	+			non
20	P.O.	+	−	+	−	−	−	−	−	−	?		+		oui
21	A.L.	+	−	−	−	−	−	−	?	?	?	+			oui
22	DP.E.	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−			+	oui
23	B.Z.	+	−	−	−	−	−	−	+	+	?	+			non
24	R.C.	+	−	+	−	−	+	−	+	+	+			+	oui
25	B.P.	+	+	+	+	−	−	−	+	−	?		+		oui
26	C.A.	+	−	+	+	−	−	−	−	−	?		+		oui
27	P.G.	+	−	+	+	−	−	−	−	−	?		+		non
28	D.P.	+	+	+	+	−	−	−	−	?	?	+			non
29	B.F.	+	−	−	−	−	+	−	−	−	?			+	non
30	A.M.	+	−	−	+	−	+	+	+	−	?			+	non

Tableau 2. Symptomatologie

Symptôme	Avant le diagnostic		Test de provocation au lait de vache	
	nombre	%	nombre	%
Diarrhées	30	100	29	97
Vomissements	17	57	7	23
Eczéma et/ou urticaire	14	47	3	10
Poussées fébriles	10	33	7	23
Troubles du caractère	10	33	2	7
Anorexie grave	9	30	2	7
Bronchospasme	7	23	4	13
Choc anaphylactique	1	3	4	13
Mauvaise prise de poids (ou perte)	17	57	10	33

formes à répétition, rhinite chronique, infections O. R. L. récidivantes est déjà bien connue [1, 8, 14, 18, 24, 57, 58]. Chez un malade (obs. 26), un symptôme cutané est intéressant à signaler: quelques heures après chaque réexposition au lait de vache, apparition d'un gros urticaire périanal, *précédant* des diarrhées liquides.

Les poussées fébriles inexpliquées et les troubles du caractère et du comportement (tels que «nervosité» extrême, irritabilité et tristesse comparables à ceux observés dans la maladie coeliaque) n'ont pas été rapportés fréquemment jusqu'ici. Enfin, nous n'avons observé qu'un cas de choc anaphylactique survenu avant que le diagnostic ne soit suspecté. 5 enfants (obs. 8, 15, 20, 22 et 23) ont présenté des vomissements sévères avec bronchoaspirations dès les premiers jours de vie; le transit baryté a mis en évidence une hernie hiatale et 3 ont été opérés (obs. 8, 15, 22); la question du rôle favorisant ou déclenchant des bronchoaspirations répétées dans le développement d'une sensibilisation à des protéines alimentaires peut se poser chez ces malades [35]. Ce mécanisme hypothétique serait alors assez fréquent. Mais on peut aussi émettre a posteriori l'hypothèse que les vomissements étaient déjà dus à l'intolérance aux protéines du lait de vache et non à l'anomalie oeso-gastrique; peut-être même que l'opération de ces trois enfants n'était pas absolument nécessaire.

Le test de provocation reproduit pratiquement toujours des diarrhées généralement profuses, parfois associées à des vomissements sévères et causant une importante perte de poids par déshydratation. Le seul malade n'ayant pas présenté de diarrhée au test de provocation (obs. 1) a réagi de façon très violente à quelques gouttes de babeurre par un choc anaphylactique grave. On relève chez 5 malades l'apparition de symptômes nouveaux au test de provocation, parfois plusieurs chez le même enfant: 3 chocs anaphylactiques, 3 poussées fébriles, 2 vomissements sévères et 1 bronchospasme.

4. Examen clinique et développement staturo-pondéral

L'examen clinique initial a montré les signes pathologiques suivants: hypotrophie musculaire 14 cas (47%), distension abdominale 11 cas (37%), hypotonie musculaire 8 cas (27%), hépatomégalie 6 cas (20%), œdèmes 2 cas (7%), ileus paralytique 2 cas (7%). Chez 8 enfants (27%), le status a été jugé normal.

Le retentissement de la maladie sur la croissance est important: 13 enfants (43%) ont un poids, 5 (17%) une taille en-dessous du P 3; 29 enfants (97%) ont un poids au-dessous du P 50 et 21 (70%) une taille également inférieure à la moyenne; dans 2 cas (7%) la dénutrition

Tableau 3. Intolérances à d'autres protéines

Aliment en cause	Nombre	Nombre d'enfants exposés
Viande bovine ...	4	17
Soya	4	18
Gluten	2	25
Lait de chèvre ...	1	2
Oeuf	1	?

est si sévère qu'une insuffisance de développement cérébral (périmètre crânien inférieur au P 3) accompagne le retard staturo-pondéral: cette microcéphalie est due à la maladie digestive puisqu'on assistera à un rattrapage avec le traitement.

Une hépatomégalie a déjà été notée par d'autres auteurs [14]: elle est probablement secondaire à la malnutrition prolongée (stéatose?), puisqu'elle disparaît rapidement avec le traitement. Les œdèmes peuvent être dus à une hypoprotéinémie (obs. 23) liée à une entéropathie exsudative [58], ou évoquer une réaction de type urticaire géant ou œdème de Quincke (obs. 12). Enfin, certains auteurs ont déjà observé des symptômes mimant une occlusion intestinale [18] (obs. 22 et 23).

5. Intolérances associées

Certains patients ont présenté une intolérance à d'autres protéines alimentaires, associée ou secondaire à l'intolérance aux protéines du lait de vache (Tab. 3). Les symptômes sont très semblables à ceux provoqués par les protéines du lait de vache: vomissement, diarrhée, et aussi parfois fièvre, urticaire, eczéma, bronchospasme, voire choc anaphylactique (lait de chèvre). Contrairement à d'autres auteurs [14], nous avons observé plusieurs cas d'intolérance associée à la viande bovine; rappelons qu'on y retrouve des protéines du sérum, comme dans le lait [23]. La possibilité d'une intolérance au soya est déjà connue [1, 7, 14, 45] et mérite d'être soulignée, car c'est parfois une cause d'échec thérapeutique [7]. L'intolérance associée aux farines de gluten rapelle d'autres observations [15, 29, 56]: dans nos 2 cas, il s'agit aussi de manifestations digestives transitoires et une maladie coeliaque a pu être exclue par une ou plusieurs biopsies jéjunales restées normales après exposition prolongée au gluten; il ne faut donc pas confondre cette situation avec l'intolérance permanente au gluten de la véritable maladie coeliaque.

Si l'emploi du lait de chèvre a parfois été recommandé [14], il peut être la cause d'une intolérance associée [17, 18] comme dans notre cas 1, en raison d'une parenté antigénique avec certaines protéines du lait de vache, notamment la β-lactoglobuline [30].

6. Examens paracliniques

Une anémie (7 cas/29), une hyposidérémie (14/21), une hypocholestérolémie (10/20) ou une hypoprothrombinémie (5/20) se retrouvent assez souvent, mais ces modifications n'ont rien de spécifique et reflètent seulement des degrés variables de dénutrition. Une hypoprotéinémie nette avec surtout hypoalbuminémie est observée dans 6 cas sévères (probable entéropathie exsudative) [46, 58]. Les modifications des protéines immunes sont variables et peu marquées sauf chez 2 malades (obs. 4 et 7) avec atrophie sub-totale de la muqueuse jéjunale proximale et malabsorption grave, qui ont une nette augmentation des IgA sériques: sous traitement, celles-ci se normalisent et restent normales plusieurs années après reprise d'une alimentation normale, avec du lait de vache.

Un seul cas présentait une éosinophilie très impressionnante (obs. 23) (6000/mm³) qui a disparu quelques jours après la suppression du lait de vache; en même temps, ce malade avait une anémie grave, des œdèmes et une hypoprotéinémie, soit un tableau identique à celui

Tableau 4. Biopsies jéjunales (n = 16)

Histologie	Nombre	Fréquence
Normale	7	44 %
Lésions minimes (inflammation)	3	18,5%
Atrophie partielle des villosités et inflammation	4	25 %
Atrophie subtotale des villosités et inflammation	2	12,5%

décrit par WALDMANN et coll. [58] sous le nom de gastro-entéropathie allergique. Dans nos observations, il n'y a pas de corrélation entre l'importance d'une éosinophilie sanguine et la fréquence, au début de la maladie et ultérieurement, de manifestations allergiques extra-digestives.

Les *selles* pesées pendant plusieurs jours chez 16 malades ont un poids normal chez 4 et augmenté chez 12. Du sang occulte a été retrouvé chez 5 malades sur 10. Le pH est neutre ou acide et la recherche de corps réducteurs négative chez 21 malades.

10 enfants ont été examinés par la méthode des bilans, ce qui a permis un dosage des *graisses fécales:* 2 ont une élimination normale, 3 une stéatorrhée modérée (3–5 g/jour) et 5 une stéatorrhée massive (plus de 5 g/jour). Une malabsorption a déjà été observée dans les cas chroniques par de nombreux auteurs [2, 13, 15, 31, 37–40, 54–57].

De 18 malades explorés par un test de surcharge au lactose, aucun n'a présenté de diarrhées. 16 ont une montée normale de la glycémie, donc une bonne absorption du lactose; 1 a une montée insuffisante et dans 1 cas (obs. 7) la courbe glycémique est plate et les acides volatiles et lactique fécaux sont augmentés, ce qui signe une malabsorption du lactose; ce même malade a également une courbe plate après surcharge au glucose, sans diarrhées, donc une malabsorption secondaire généralisée des sucres.

Sur 10 *transit barytés* pratiqués avant traitement, on constate dans 3 cas des signes d'un syndrome de malabsorption (dilution et floculation du barium, dilatation des anses grêles).

L'*épaisseur des corticales* des métacarpiens selon BONNARD [5] a pu être mesurée dans 6 cas avant le traitement: 4 ont des corticales amincies (valeurs inférieures au P 5): cette ostéoporose est associée à une forme grave de l'affection (important retard pondéral et dénutrition, et chez 2, stéatorrhée massive et atrophie subtotale de la muqueuse jéjunale proximale (obs. 4, 7, 22, 30]).

Biopsie jéjunale: 41 prélèvements ont été effectués chez 24 malades, dont 16 au moment du diagnostic c'est-à-dire avant ou au plus 2 semaines après le début du traitement. Les résultats histologiques sont exposés au Tableau 4. Dans les 7 cas où l'histologie est normale, les activités enzymatiques le sont également et d'une façon générale, elles diminuent de façon parallèle à l'importance de la lésion histologique, comme dans les cas de DAHLQVIST et coll. [12]. Dans les 2 cas avec atrophie subtotale des villosités et inflammation massive, l'image histologique est identique à celle observée dans la maladie coeliaque.

Il n'y a pas de corrélation nette entre la lésion jéjunale et l'état clinique au moment du diagnostic: un retard pondéral et une dénutrition, même graves, ne vont pas toujours de pair avec des lésions jéjunales sévères, alors qu'une forme chronique cliniquement bénigne peut s'accompagner de lésions telles qu'atrophie partielle des villosités. Nous n'avons pas observé non plus de relation entre la lésion histologique et la durée d'exposition aux protéines du lait de vache: des expositions prolongées peuvent aussi bien entraîner une atrophie subtotale des villosités qu'une absence de lésion; à l'opposé, dans certains cas, quelques jours d'exposition provoquent déjà une lésion très marquée, comme le décrivent KUITUNEN et coll. [39]. Les lésions jéjunales peuvent guérir très rapidement: un de nos cas (obs. 4) avec atrophie subtotale des villosités a une muqueuse normale histologiquement et enzymatiquement après 3½ mois de traitement, ce qui est plus rapide que dans la maladie coeliaque traitée. KUITUNEN et coll. [39] ont constaté chez 2 malades avec atrophie subtotale et 1 avec atrophie partielle une

Tableau 5. Laits utilisés initialement avec succès.

Lait	Nombre
Nutramigène	15
Soyalac	12
Bébénago	1
AL 110	1
Lait de Femme	1

normalisation de la muqueuse au microscope optique et électronique après 1, 4 et 5 mois de traitement.

De toute façon, au vu de la grande variété des résultats, la biopsie jéjunale a une valeur diagnostique limitée et ne peut être qu'un élément d'appoint.

7. Traitement

Tous nos malades ont bénéficié d'un traitement diététique consistant en la suppression des protéines du lait de vache (lait, produits laitiers) et, dans certains cas, suppression également de la viande bovine. Aucun décès n'est survenu en cours d'évolution. Aucun malade n'a subi de désensibilisation orale comme le recommandent certains auteurs [41]. Les laits de remplacement utilisés initialement sont indiqués au Tableau 5. Le Nutramigène est un lait sans lactose, où l'apport azoté est fourni sous forme d'un hydrolysat de caséine: à défaut de lait de femme, ce type de lait est à recommander, malgré son goût désagréable qui le rend parfois difficile à accepter par l'enfant de plus de 6–12 mois. Soyalac et Bébénago sont également des laits sans lactose, avec des protéines végétales du soya: leur emploi initial est à déconseiller dans les cas graves (échec du traitement par intolérance associée ou secondaire au soya [7]); par contre, ils sont utiles ultérieurement en cas de refus du Nutramigène. L'AL 110 est un lait sans disaccharides, avec seulement des traces de lactalbumine et de β-lactoglobuline, mais avec de la caséine, donc non conseillé dans cette situation.

Il est bien connu que la cuisson du lait de vache ou d'autres manipulations lors de la préparation des laits industriels peuvent suffisamment dénaturer les protéines (notamment la β-lactoglobuline) pour diminuer leur antigénicité et les rendre inoffensives pour certains malades [17, 30, 49]. Ceci a été observé dans 2 de nos cas (obs. 18 et 21). Par conséquent, il est important d'utiliser du lait de vache cru et non chauffé pour les tests de provocation. Au point de vue pratique, signalons encore une cause possible d'échec du traitement chez les malades non hospitalisés: l'ingestion d'aliments renfermant du lait tels que biscuits, chocolat etc.

8. Evolution et catamnèse

a) *Délai de disparition des symptômes.* Par définition, les troubles doivent disparaître rapidement à la mise en route du traitement: 26 enfants (87%) sont totalement asymptomatiques dans un délai d'une semaine (dont 20 après 2–3 jours) et les 4 autres après 3 semaines ou moins.

b) *Durée de l'intolérance.* Pendant la durée de notre observation, l'intolérance a été transitoire chez 15 enfants (sur 23): la durée minimale est de 2 mois, la durée maximale de 48 mois, soit 4 ans; la durée moyenne de l'intolérance est de 23 mois, donc environ 2 ans. L'âge minimal lors de la guérison est de 4 mois, l'âge maximal 4 ans et l'âge moyen 2 ans et 3 mois. Chez les 8 autres malades (âgés de 3 ans et plus) l'intolérance persiste encore. Parmi eux, 4 enfants âgés de 6, 7, 7½ et 11 ans.

Notre étude catamnestique montre donc que l'intolérance peut persister pendant plusieurs années chez de grands enfants. Ces derniers, par ailleurs, ne se distinguent en rien de ceux qui guérissent: en particulier, il n'y a aucune corrélation avec le type de l'intolérance

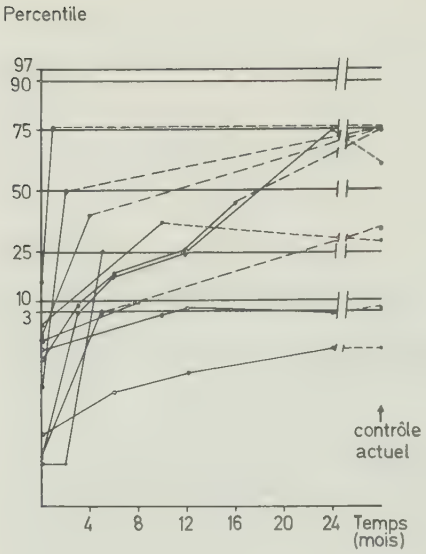

Fig. 1.

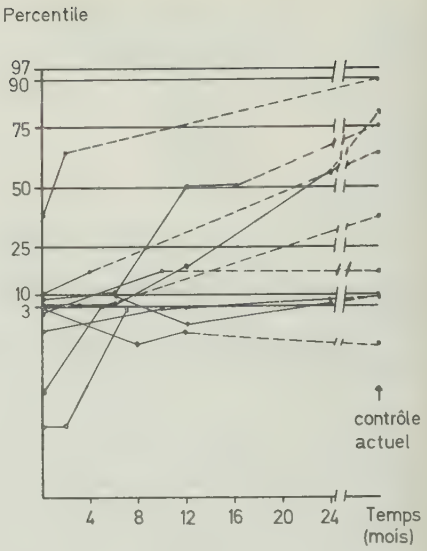

Fig 2.

Fig. 1. *Rattrapage du poids* (11 cas). – – – – = ⎫ pas de contrôle
Fig. 2. *Rattrapage de la taille* (10 cas). – – – – = ⎭ intermédiaire

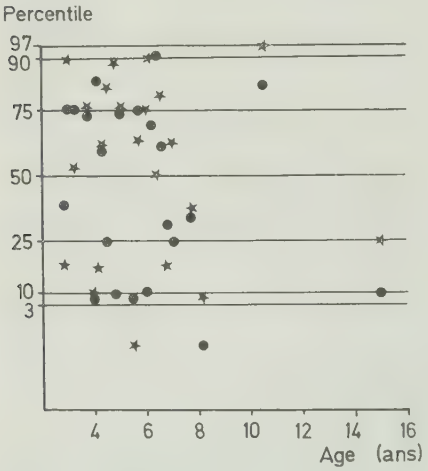

Fig. 3. *Développement staturo-pondéral ultérieur* (22 cas). ● = poids, ✶ = taille.

(aigu, chronique), ni avec la gravité des troubles initiaux, ni avec la présence d'autres manifestations allergiques au début ou ultérieurement ; le seul fait à relever dans ces formes persistantes est que 3 enfants sont de la même fratrie. (Une alactasie a pu être exclue par dosage enzymatique sur la muqueuse jéjunale après l'âge de 6 ans.)

c) *Rattrapage initial du poids.* La Fig. 1 montre l'évolution du percentile du poids chez 11 malades avec retard pondéral absolu ou relatif et qui ont été suivis de près dans les premiers mois après le diagnostic: dans tous les cas, reprise immédiate et souvent spectaculaire de la courbe pondérale dès l'institution du traitement (retard presque comblé après 4 mois). Les derniers points sont ceux du contrôle tardif 3 -15 ans après le diagnostic. L'évolution de la taille chez 10 malades (Fig. 2) est caractérisée par un rattrapage plus lent visible surtout durant les 12 premiers mois.

d) *Développement staturo-pondéral ultérieur.* Le développement est dans les normes chez 20 des 22 malades récemment contrôlés (Fig. 3): poids et tailles sont bien répartis entre les P 3 et 97; 2 enfants présentent un retard modéré sur base génétique probable (caractère familial). Par conséquent, dans les cas chroniques avec dénutrition, l'évolution de la croissance est comparable à celle observée dans la maladie coeliaque traitée [3, 50] et le rattrapage final est également complet.

e) *Catamnèse digestive.* A part la persistance possible de l'intolérance aux protéines du lait de vache, elle se révèle négative dans tous les cas; en particulier, on n'observe ni colite ulcéreuse dans laquelle le rôle aggravant d'une intolérance au lait de vache a parfois été invoqué [8, 28], ni maladie coeliaque. 4 enfants sous alimentation normale ont subi une biopsie jéunale lors du dernier contrôle: aucune lésion visible. Chez un seul enfant, on note des troubles fonctionnels mineurs du type côlon irritable.

f) *Maladies allergiques.* Le risque ultérieur est assez faible: 18 enfants sur 22 (82%) n'ont aucune manifestation allergique lors du contrôle tardif, alors que 4 (18%) en ont présenté, parfois plusieurs chez le même malade: 2 eczéma atopiques, 1 urticaire récidivant, 3 rhinites allergiques et 1 asthme bronchique. Parmi les 18 enfants non allergiques, 3 ont des infections fréquentes des voies aériennes supérieures, sans caractère allergique démontré.

Discussion

Notre casuistique démontre bien les diverses formes cliniques de l'intolérance aux protéines du lait de vache (Tab. 6).

1. La *forme aiguë* est caractérisée par une réaction immédiate (quelques minutes à 1–2 h) lors de l'ingestion de lait de vache, même en quantité infime (quelques gouttes). La réaction extrême est le choc anaphylactique. Des diarrhées liquides aiguës et profuses souvent accompagnées de vomissements, de ballonnement abdominal, de signes généraux (fièvre) et de déshydratation sont les symptômes les plus fréquents.

2. La *forme chronique* est plus fréquente; les troubles sont d'installation plus lente, le diagnostic est plus difficile et n'est posé parfois que plusieurs mois après le début des symptômes. Il est possible de distinguer d'une part une forme relativement *bénigne*, sans gros retard pondéral ni retentissement majeur sur l'état général: il s'agit de diarrhées chroniques liquides et muqueuses. Cette forme chronique bénigne est avant tout le reflet d'une colite (caractère des diarrhées, croissance satisfaisante, troubles de l'absorption intestinale peu marqués, rareté des lésions jéjunales à la biopsie). D'autre part, une *forme chronique grave* avec signes cliniques de dénutrition, retard pondéral, éventuellement statural, important et syndrome de malabsorption avec stéatorrhée; c'est dans ce dernier groupe que l'on rencontre le plus souvent des anomalies biologiques (anémie ferriprive, hypoprotéinémie, hypoalbuminémie, hypocholestérolémie, hypoprothrombinémie) et des lésions sévères à la biopsie jéjunale.

Tableau 6. Formes cliniques

Forme	Nombre	Fréquence
Forme aiguë (anaphylactique)	6	20%
Forme chronique bénigne (colite) ...	13	43%
Forme chronique grave	11	37%

La possibilité d'un passage d'une forme à l'autre existe [2, 51]. Un de nos malades (obs. 23) présente d'abord une forme aiguë typique, mais pas diagnostiquée d'emblée, qui évolue ensuite vers une forme chronique grave avec dénutrition sévère. Un autre (obs. 14) présente au début une forme chronique et insidieuse (cassure de la courbe pondérale après une longue exposition au lait de vache), alors qu'un test de provocation, quelques semaines après le début du traitement, provoque des troubles suraigus avec choc anaphylactique.

Comme nous n'avons pas pratiqué d'étude immunologique, il ne nous est pas possible de vérifier le fait que, à des formes cliniques différentes correspondent des mécanismes pathogéniques différents [6, 16, 19, 21, 34, 43].

Le *diagnostic différentiel* de l'intolérance aux protéines du lait de vache avec la maladie coeliaque est parfois difficile lorsque le malade a déjà reçu du gluten: il est des cas où le tableau clinique, biologique et histologique ne permet pas la distinction [38, 39, 53, 55, 56]. Seule une observation soigneuse de l'évolution, ainsi que la répétition des biopsies jéjunales sous différents régimes alimentaires permettront d'éclaircir la situation. Deux de nos observations illustrent ce problème (obs. 4 et 7): ces malades présentent une grave malabsorption et une muqueuse jéjunale plate, ne répondant pas à un régime sans gluten, mais s'améliorant immédiatement lors de la suppression des protéines du lait de vache; un test de provocation est positif et une intolérance au lactose est exclue. Une observation pendant plusieurs années avec biopsies jéjunales répétées, et l'absence de rechute clinique et histologique 2 ans et 5 ans après réintroduction du gluten ont permis d'exclure la coexistence d'une maladie coeliaque; l'intolérance aux protéines du lait de vache est transitoire chez les deux enfants. Dans notre expérience, cette forme est beaucoup plus rare que la maladie coeliaque (2 cas contre 100 en 8 ans d'observation).

Il est aussi important de faire dans chaque cas le diagnostic différentiel entre intolérance aux protéines du lait de vache et intolérance au lactose, surtout lorsque le lait de substitution utilisé est aussi sans lactose [8, 40, 44, 57]: pH et Clinitest des selles sous lait de vache, éventuellement surcharge au lactose. Pourtant, comme dans d'autres entéropathies chroniques, une intolérance secondaire au lactose (éventuellement même une intolérance à tout nutriment) peut exister dans l'intolérance aux protéines du lait de vache [40, 44].

L'*évolution immédiate* de l'affection est parfois compliquée par la présence d'intolérances alimentaires associées, soit de type immunologique (protéines), soit secondaires à des lésions de la muqueuse jéjunale (glucides).

L'*évolution à long terme* de l'intolérance aux protéines du lait de vache était relativement mal connue jusqu'ici. Notre étude catamnestique montre que l'intolérance peut persister beaucoup plus longtemps qu'on ne le croit généralement; malgré cela, le pronostic lointain de la maladie est favorable, comme en témoignent la bonne croissance staturo-pondérale et la rareté d'une pathologie allergique ou digestive ultérieure dans notre casuistique.

1. Ament M. E.: Malabsorption syndromes in infancy and childhood. Part I. J. Pediat. *81*, 685 (1972).
2. Auricchio S., Rubino A., Barbieri A., Ciccimarra F., De Bellis U. und Vetrella M.: L'intolleranza alle proteine del latte vaccino e la steatorrea indotta da beta-lattoglobulina. Minerva pediat. *21*, 1809 (1969).
3. Barr D. G. D., Shmerling D. H. und Prader A.: Catch-up growth in malnutrition, studied in celiac disease after institution of gluten-free diet. Pediat. Res. *6*, 521 (1972).
4. Bigler J. A.: Diarrhea, vomiting and colic in the young infant due to milk allergy. Pediat. Clin. N. Amer. *2*, 503 (1955).
5. Bonnard G.: Cortical thickness and diaphysial diameter of the metacarpal bones from the age of three months to eleven years. Helv. paediat. Acta *23*, 445 (1968).
6. Borrone C., Dagua Bricarelli F., Massimo L., Fossati Guglielmoni A. und Durand P.: Il test di trasformazione blastica in vitro nelle allergie al latte vaccino. Minerva pediat. *23*, 174 (1971).
7. Cadranel S., Rodesch P., Mozin M. J. und Loeb H.: Pitfalls in treatment of cow's milk intolerance: soy-milk intolerance. Acta paediat. scand. *63*, 653 (1974) (Abstract).
8. Clancy R., Chiavaro H. und Jacobs J.: Gastrointestinal allergy. Paediatrician *1*, 358 (1972/73).
9. Clein N. W.: Cow's milk allergy in infants. Pediat. Clin. N. Amer. *1*, 949 (1954).
10. Collins-Williams C.: The incidence of milk allergy in pediatric practice. J. Pediat. *48*, 39 (1956).
11. Dahlqvist A.: Method for essay of intestinal disaccharidases. Analyt. Biochem *7*, 18. (1964).
12. Dahlqvist A., Lindberg T., Meeuwisse G. und Äkerman M.: Intestinal dipeptidases and disaccharidases in children with malabsorption. Acta paediat. scand. *59*, 621 (1970).
13. Davidson M., Burnstine R. C., Kugler M. M. und Bauer C. H.: Malabsorption defect induced by ingestion of beta lactoglobulin. J. Pediat. *66*, 545 (1965).
14. Despres P., Plainfosse B., Papiernik Mme und Seringe Ph.: Les intolérances digestives aux protéines du lait de vache chez l'enfant. Ann. Pédiat. *18*, 464 (1971).
15. Fällström S. P., Winberg J. und Andersen H. J.: Cow's milk induced malabsorption as a precursor of gluten intolerance. Acta paediat. scand. *54*, 101 (1965).
16. Ferguson A.: Role of the lymphocyte in the pathogenesis of «villous atrophy». Acta paediat. scand. *63*, 654 (1974) (Abstract).
17. Freier S., Kletter B., Gery I., Lebenthal E. und Geifman M.: Intolerance to milk protein. J. Pediat. *75*, 623 (1969).
18. Freier S. und Kletter B.: Milk allergy in infants and young children. Clin. Pediat. (Philad.) *9*, 449 (1970).
19. Freier S. und Kletter B.: Clinical and immunological aspects of milk protein intolerance. Aust. paediat. J. *8*, 140 (1972).
20. Freier S. und Berger H.: Disodium cromoglycate in gastro-intestinal protein intolerance. Lancet *1973*/I, 913.
21. Freier S.: Paediatric gastrointestinal allergy. Clin. Allergy *3* (Suppl.), *597* (1973).
22. Friedemann T. E.: The identification and quantitative determination of volatile alcohols and acids. J. biol. Chem. *123*, 161 (1938).

23. Fries J. H.: Milk allergy-diagnostic aspects and the role of milk substitutes. J. Amer. med. Ass. *165*, 1542 (1957).
24. Goldman A. S., Anderson D. W., Sellers W. A., Saperstein S., Kniker W. T., Halpern S. R. u. Mitarb.: Milk allergy. I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. Pediatrics *32*, 425 (1963).
25. Goldman A. S., Sellers W. A., Halpern S. R., Anderson D. W., Furlow T. E., Johnson C. H. u. Mitarb.: Milk allergy. II. Skin testing of allergic and normal children with purified milk proteins. Pediatrics *32*, 572 (1963).
26. Greulich W. W. und Pyle S. I.: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Oxford University Press, Stanford Cal. 1966
27. Gryboski J. D., Burkle F. und Hillman R.: Milk induced colitis in an infant. Pediatrics *38*, 299 (1966).
28. Gryboski J. D.: Gastrointestinal milk allergy in infants. Pediatrics *40*, 354 (1967).
29. Gryboski J. D., Katz J., Reynolds D. und Herskovic T.: Gluten intolerance following cow's milk sensitivity: two cases with coproantibodies to milk and wheat proteins. Ann. Allergy *26*, 33 (1968).
30. Heiner D. C., Sears J. W. und Kniker W. T.: Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. Amer. J. Dis. Child. *103*, 634 (1962).
31. Jodl J., Lojda Z. und Hoffmann J.: Intolerance to cow's milk proteins in children. Acta paediat. scand. *63*, 653 (1974) (Abstract).
32. Van de Kamer J. H.: Quantitative determination of the saturated and unsaturated higher fatty acids in fecal fat. Scand. J. clin. Lab. Invest. *5*, 30 (1953).
33. Kerry K. R. und Anderson C. M.: A ward test for sugar in faeces. Lancet. *1964*/I, 981
34. Kletter B., Gery I., Freier S., Noah Z. und Davies A. M.: Immunoglobulin E antibodies to milk proteins. Clin. Allergy *1*, 249 (1971).
35. Kletter B., Freier S., Noah Z., Gery I. und Levi D.: Evidence for reaginic activity in milk allergy. Acta paediat. scand. *61*, 502 (1972). (Abstract)
36. Kravis L. P., Donsky G. und Lecks H. I.: Upper and lower gastrointestinal tract bleeding induced by whole cow's milk in an atopic infant. Pediatrics *40*, 661 (1967).
37. Kuitunen P., Visakorpi J. K. und Hallman N.: Histopathology of duodenal mucosa in malabsorption syndrome induced by cow's milk. Ann. Paediat. (Basel) *205*, 54 (1965).
38. Kuitunen P., Rapola J., Savilahti E. und Visakorpi J. K.: Light and electronmicroscopic changes in the small intestinal mucosa in patients with cow's milk induced malabsorption syndrome. Acta paediat. scand. *61*, 237 (1972). (Abstract)
39. Kuitunen P., Rapola J., Savilahti E. und Visakorpi J. K.: Response of the jejunal mucosa to cow's milk in the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Acta paediat. scand. *62*, 585 (1973).
40. Liu H. Y., Tsao M. U., Moore B. und Giday Z.: Bovine milk protein-induced intestinal malabsorption of lactose and fat in infants. Gastroenterology *54*, 27 (1967).
41. Loth P., Caldera R. und Rossier A.: L'intolérance au lait de vache. Cah. Méd. *11*, 689 (1970).
42. Lukens J. N.: Eosinophilia in children. Pediat. Clin. N. Amer. *19*, 969 (1972).
43. Matthews T. S. und Soothill J. F.: Complement activation after milk feeding in children with cow's milk allergy. Lancet *1970*/II, 893.
44. McNeish A.: The role of lactose in cow's milk intolerance. Acta paediat. scand. *63*, 652 (1974) (Abstract).
45. Mendoza J., Meyers J. und Snyder R.: Soybean sensitivity. Pediatrics *46*, 774 (1970).
46. Nusslé D., Barandun S., Witschi H. P., Käser H., Bettex M. und Girardet P.: Déperdition intestinale de protéines plasmatiques chez l'enfant. Helv. paediat. Acta *16*, Suppl. X (1961).
47. Piomelli S.: Diagnostic approaches to anemia. Pediat. Clin. N. Amer. *18*, 3 (1971).

48. Polonovski C. und Colin J.: Explorations biologiques en pédiatrie. 2e éd., Expansion Scientifique Française, Paris 1963.
49. Ratner B., Dworetzky M., Oguri S. und Ascheim L.: Studies on allergenicity of cow's milk. I.II.III. Pediatrics *22*, 449, 648, 653 (1958).
50. Rey J., Rey F., Jos J. und Amusquivar Lora S.: Etude de la croissance dans 50 cas de maladie coeliaque de l'enfant. I. Effets du régime sans gluten. Arch. franç. Pédiat. *28*, 37 (1971).
51. Rey J.: The diagnostic criteria of cow's milk intolerance. 6th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Helsinki 1973.
52. Savilahti E.: Immunochemical study of the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Gut *14*, 491 (1973).
53. Self T. W., Herskovic T., Czapek E., Caplan D., Schonberger T. und Gryboski J. D.: Gastrointestinal protein allergy: immunologic considerations. J. Amer. med. Ass. *207*, 2393 (1969).
54. Silver H. und Douglas D. M.: Milk intolerance in infancy. Arch. Dis. Childh. *43*, 17 (1968).
55. Visakorpi J. K., Immonen P. und Kuitunen P.: Malabsorption syndrome in childhood. The occurence of absorption defects and their clinical significance. Acta paediat. scand. *56*, 1 (1967).
56. Visakorpi J. K. und Immonen P.: Intolerance to cow's milk and wheat gluten in the primary malabsorption syndrome in infancy. Acta paediat. scand. *56*, 49 (1967).
57. Visakorpi J. K.: Cow's milk as a cause of malabsorption syndrome. Acta paediat. scand. *58*, 312 (1969). (Abstract)
58. Waldmann T. A., Wochner R. D., Laster L. und Gordon R. S.: Allergic gastroenteropathy. A cause of excessive gastrointestinal protein loss. New Engl. J. Med. *276*, 761 (1967).
59. Warren P.: Marasmus resulting from gastrointestinal allergy. Brit. med. J. *1957*/II, 985.